

Aus der Abteilung für Endokrinologie der II. Medizinischen Klinik
und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Retrospektive Verlaufsbeobachtung zweier verschiedener mit
Glibenclamid behandelter Diabeteskollektive unter Wechsel der
Therapie auf Phenformin beziehungsweise Phenformin und
Glibenclamid.

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Ernst Knick
aus Erding

Mainz 1979

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546305_0073

Aus der Abteilung für Endokrinologie der
II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

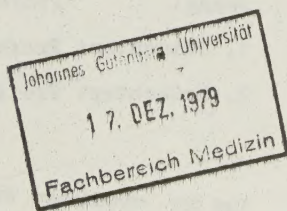
Retrospektive Verlaufsbeobachtung zweier verschiedener
mit Glibenclamid behandelter Diabeteskollektive unter
Wechsel der Therapie auf Phenformin beziehungsweise
Phenformin und Glibenclamid.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Ernst Knick
aus Erding

Mainz 1979





Dekan: Professor Dr.med.H.Leithoff

1. Gutachter: Professor Dr.med.J.Beyer

2. Gutachter: Professor Dr.med.W.Atzpodien

Tag der mündlichen Prüfung: **21. Mai 1980**

Inhaltsübersicht

Seite

<u>1. Einleitung</u>	1
<u>2. Material und Methoden</u>	11
2. 1. Beschreibung der einzelnverwendeten Präparate	
2. 2. Untersucher	12
2. 3. Versuchsplan	13
2. 4. Anmerkungen	15
<u>3. Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung der einzelnen Kollektive</u>	16
3. 1. Phenformin Kollektiv	
3. 1. 1. statistische Methoden	16
3. 1. 2. Ergebnis	
3. 1. 2. 1. therapeutische Wirkungen	16
3. 1. 2. 2. toxische Effekte	21
3. 1. 2. 3. Todesfälle	21
3. 1. 2. 4. Nebenwirkungen	22
3. 1. 2. 5. Hypoglykämien	23
3. 2. Das Phenformin-Glibenclamid-Kombination Kollektiv	24
3. 2. 1. statistische Methoden	
3. 2. 2. Ergebnis	25
3. 2. 2. 1. therapeutische Wirkungen	
3. 2. 2. 2. toxische Effekte	31
3. 2. 2. 3. Todesfälle	32
3. 2. 2. 4. Nebenwirkungen	33
3. 2. 2. 5. Hypoglykämien	34
<u>4. Diskussion</u>	36
4. 1. Phenformin Kollektiv	
4. 2. Phenformin-Glibenclamid-Kombination Kollektiv	40
<u>5. Zusammenfassung</u>	43
5. 1. Phenformin Kollektiv	
5. 2. Phenformin-Glibenclamid-Kombination Kollektiv	44
<u>6. Literatur</u>	

Gleichzeitig entdeckte Ehrhart (33) das Tolbutamid und erprobte es in einer groß angelegten Studie (4).

In den folgenden Jahren hat eine große Entwicklungsarbeit zur Synthese von vielen blutzuckersenkenden Sulfonamidderivaten geführt. Durch klinische Erprobung und Bewährung sind bis heute ein gutes Dutzend von Präparaten in Gebrauch. In neuerer Zeit sind Substanzen entwickelt worden, die bereits im Milligrammbereich wirksam sind wie das Glibenclamid.

Die Theorie Loubatières', daß die blutzuckersenkenden Sulfonamide und Sulfonylharnstoffe ihren Angriffspunkt im B-Zellensystem des Pankreas haben, ist durch mehrere histologische und zytologische Untersuchungen bestätigt worden (40, 59, 70, 136).

Diese B-zytotrope Wirkung wird noch ergänzt durch den Nachweis einer insulinsekretorischen Wirkung durch Pfeiffer, Sandritter, Root (96, 101, 105). Die Wirkfähigkeit der blutzuckersenkenden Sulfonamidderivate setzt das Vorhandensein eines Pankreas mit einer noch intakten B-Zellenfunktion voraus. Dieses Inselzellsystem reagiert beim Diabetiker im Gegensatz zum Stoffwechselgesunden auf eine physiologische Blutzuckererhöhung mit einer verzögerten und verringerten Insulinsekretion, die Insulinsekretionsstarre genannt wird (97). Dies trifft für den Erwachsenenendabetes zu.

Unter der Therapie mit Sulfonamidderivaten verbessert sich die Glucosetoleranz. Die für den Erwachsenenendabetes typisch verlangsamte Reaktion auf einen Glucosereiz bleibt bestehen, sie spielt sich lediglich auf einem tieferen Blutzuckerniveau ab. Es erniedrigt sich also die Sekretionsreisschwelle von Insulin gegenüber einer Glucosestimulierung. Fehlt der Glucosereiz, so erhöht sich der Insulinspiegel trotz oraler Sulfonamidderivateinnahme nicht (27, 36). Dies ist auch beim Stoffwechselgesunden nachzuweisen (52).

Nachgewiesen ist auch eine Wirkung auf den Fettstoffwechsel: Die Sufonylharnstoffe hemmen die Lipolyse (122).

Das im Milligrammbereich wirksame Glibenclamid zeichnet sich noch durch eine unterschiedliche Wirksamkeit gegenüber den anderen Präparaten aus. Es kommt unter Glibenclamid zu einer verzögert einsetzenden, jedoch lang anhaltenden Insulinsekretion. Durch die anderen Substanzen wird die Sekretion schnell mobilisiert, wirksame Spiegel werden jedoch nur für kurze Zeit aufrechterhalten (50, 51, 95, 100, 112). So kann ein Teil der Versager, der auf eine Therapie mit den anderen Substanzen nicht mehr ausreichend anspricht, mit Glibenclamid erfolgreich weiterbehandelt werden (18, 19, 110).

Glibenclamid wird in einer Tagesdosis von 0,0025 bis 0,015 Gramm eingesetzt. Die biologische Halbwertszeit beträgt etwa 7 Stunden. Der Abbau erfolgt teils durch Hydroxylierung, wobei die blutzuckersenkende Wirkung erhalten bleibt, zum Teil durch noch unbekannte Metabolisierung (91). Nach 24 Stunden sind circa 65 % durch die Niere ausgeschieden (20).

Das Einsatzgebiet blutzuckersenkender Sulfonamidderivate ist der Erwachsenenidiabetes ohne Ketoacidose, der mit Diät allein nicht mehr einstellbar ist (Blutzucker nüchtern über 120 mg/dl, 2 Stunden postprandial mehr als 180 mg/dl), bis zum Einsetzen eines Primär- beziehungsweise Sekundärversagens (4, 17, 38, 73, 88, 107, 117).

Behandlungsversuche mit blutzuckersenkenden Sulfonamiden sind möglich:

- bei geringen täglichen Insulindosen mit nachgewiesener Insulinrestsekretion,
- bei Insulinallergie oder Insulinresistenz,
- bei Diabetikern mit schweren lipodystrophischen Veränderungen,
- wenn eine sachgerechte Insulinapplikation nicht gewährleistet ist (109).

Kontraindiziert ist die Anwendung blutzuckersenkender Sulfonylharnstoffe bei:

- jugendlichen Patienten mit Insulinmangeldiabetes,
- einem Diabetes mellitus, der diätetisch oder durch Gewichtsreduktion einstellbar ist,
- schwerer Stoffwechselentgleisung und Acidoseneigung,
- Leber- oder Niereninsuffizienz,
- bestehender oder geplanter Schwangerschaft,
- Präkoma oder Koma diabetikum,
- Streßsituationen,
- allergischen Reaktionen oder Unverträglichkeiten gegenüber Sulfonamiden (46, 113, 121, 127).

In den letzten Jahren hat sich beim Einsatz blutzuckersenkender Sulfonamidderivate gezeigt, daß es wirkungsvolle und sichere Substanzen sind. Schwere allergisch - toxische Schäden, die die Haut, blutbildende Organe, Leber und Nervensystem betreffen, sind selten beobachtet worden; diese sind auch von der Art des Präparates abhängig. Von allen bis jetzt bekannten Substanzen scheinen die in den letzten Jahren entwickelten Derivate Glibenclamid, Glibornurid und Glisoxepid die geringsten Nebenwirkungen zu haben (22, 35, 89).

Mögliche allergische Nebenwirkungen äußern sich in Dermatitis und echten Photosensibilisierungen, die trotz Absetzen des Präparates noch lange Zeit fortbestehen können (120, 128); als toxische Nebenwirkungen kommen leukopenische und thrombopenische Störungen vor, die aber voll reversibel sind (16, 22). Ebenfalls werden hepatotoxische, nephrotoxische und neurotoxische Effekte beobachtet und mit der Sulfonamidtherapie in Zusammenhang gebracht (16, 22, 26). Glibenclamid, Glibornurid und Glisoxepid haben diese Nebenwirkungen nicht erkennen lassen, auch haben sie die geringsten Nebenwirkungen bezüglich des Blutbildes.

Bei den nicht toxischen Nebenerscheinungen treten gastro-intestinale Beschwerden, wie Übelkeit, Appetitlosigkeit, Brechreiz, Diarrhoe und Obstipation auf. Dies geben 0,5 - 2,5 % aller mit Sulfonamidderivaten behandelten Patienten an.

Ein Absetzen des Präparates ist selten erforderlich (15, 108).

Eine Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes wird bei gleichzeitiger Einnahme von Salicylaten, Phenylbutazon, Sulfisoxazol und Dicumarol beobachtet; bei gleichzeitiger Therapie mit Saluretika vom Benzothiadiazintyp vermindert sich die Wirkung (3, 48, 62, 123).

Bei Patienten, die mit blutzuckersenkenden Sulfonamidderivaten behandelt werden, können hypoglykämische Erscheinungen auftreten, die aber nicht als Nebenwirkung, sondern als eine Übersteigerung der gewünschten Wirkung zu betrachten sind.

Besonders unter Glibenclamid, dem derzeit stärksten oralen Antidiabetikum, werden verhältnismäßig häufig hypoglykämische Reaktionen gesehen. Schwere Hypoglykämien mit tödlichem Ausgang werden beschrieben (22, 39, 41, 43, 49). Bei einer kritischen Beurteilung dieser Fälle zeigt sich jedoch eine ungenügende Erfahrung mit Glibenclamid und eine Unterschätzung des Ausmaßes seiner blutzuckersenkenden Wirkung. In letzter Zeit sind diese Erscheinungen selten geworden.

Im Jahre 1918 entdeckte Watanabe nach Verabreichung von Guanidin bei Kaninchen eine Blutzuckersenkung (133). Frank, Nothmann und Wagner entwickelten durch Abwandlung des Guanidins die weniger toxischen, jedoch stärker blutzuckersenkenden Diguanidine Synthalin A und B und führten sie von 1926 - 1928 in die Klinik ein (37). Diese beiden Substanzen hielten sich jedoch nicht lange, da gehäuft Leber- und Nierenschäden auftraten (60, 79).

Hesse, Taubmann, Slotta und Tschesche setzten die Experimente fort und synthetisierten die Biguanide. Von einer klinischen Erprobung wurde aber wegen des Versagens der Diguanidine abgesehen (54, 118, 119).

Erst 1956 wurden die Untersuchungen wieder aufgenommen. Ungar, Freedmann, Shapiro, Pomeranze und William berichteten über ihre Erfahrungen mit Phenformin, wenig später Sterne über Metformin und Mehnert und Seitz über Buformin (85, 99, 130, 135).

Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht endgültig geklärt. Möglicherweise wirken die Biguanide in mehreren Bereichen des Stoffwechsels. Als wahrscheinliche Hypothesen gelten (71, 77, 81, 84, 91, 135) :

1. Die Steigerung der Glucoseutilisation in der Körperperipherie, besonders in der Muskulatur,
2. die Hemmung der Gluconeogenese aus Milchsäure und der Glycogenolyse in der Leber,
3. die Verzögerung der Kohlenhydratabsorption im Dünndarm mit gleichzeitiger Verzögerung der Magenentleerung,
4. die Herabsetzung der renalen Säureausscheidung,
5. hinzu kommt eine anorexigene Wirkung, die man sich bei der Reduktion des Körpergewichts zunutze machen kann (bedingt wahrscheinlich durch gastrointestinale Nebenwirkungen beziehungsweise durch Senkung der Hyperinsulinämie).

Die Biguanide entfalten offensichtlich nur extrapankreatische Effekte, das heißt, sie stimulieren nicht wie die Sulfonamidderivate, zur Blutzuckersenkung die Sekretion des körpereigenen Insulins (79, 81). Biguanide sind zwar beim vollständig pankreatektomischen Menschen unwirksam, ihre blutzuckersenkende Wirkung kann aber bei Anwesenheit eines funktionsfähigen Pankreas mit Sicherheit nicht mit einer Anregung der Insulinsekretion erklärt werden. Unter Biguanideinwirkung nimmt sogar der Seruminsulingehalt ab (8).

Oral gegebene Biguanide senken beim gesunden Menschen nicht den Blutzucker (72). Die Erklärung liegt in einer vermehrten Glycogenolyse in der Leber als Antwort auf einen erhöhten Glucoseumsatz in der Peripherie (116).

Ebenfalls wichtig ist die Beobachtung, daß unter Biguanidbehandlung das Körpergewicht adipöser Diabetiker gesenkt wird (4, 6, 64, 90). Als Ursache dafür nehmen einige Autoren einen anorexigen Effekt der Biguanide für die Gewichtsreduzierung an; andere sehen in der Hemmung der Insulinsekretion und damit einer gesteigerten Lipolyse die Erklärung für die Gewichtsabnahme (83).

Von einigen Untersuchern wird belegt, daß unter einer Therapie mit Biguaniden der Cholesterinspiegel gesenkt wird (63, 87). Besonders während der Behandlung mit Phenformin steigt in einzelnen Fällen die Milchsäurekonzentration im Blut durch Zunahme der anaeroben Oxydation von Glucose; gleichzeitig beschreiben viele Untersucher einen Anstieg des Pyruvats (12, 21, 23, 46, 53, 71, 91, 104, 138), wodurch das Gleichbleiben des Lactat-Pyruvat-Quotienten zu erklären ist (29). Bemerkenswert ist jedoch die Erhöhung des β -Hydroxybutyrat-Acetacetat-Quotienten im Lebervenenblut bei biguanidbelasteten Probanden, die mit einem Verlust von Adenosintriphosphat zugunsten von Adenosindiphosphat erklärt wird (83).

Biguanide wirken nicht auf die Funktion der endokrinen Drüsen.

Phenformin wird in einer Tagesdosis von 0,05 bis 0,15 Gramm eingesetzt.

Nach der Resorption findet man 7 bis 25 % der Phenformindosis an Serumprotein gebunden; die höchsten Konzentrationen treten in Muskel, Niere und Leber auf.

Die Metabolisierung des Phenformin erfolgt in der Leber durch Einführung einer alkoholischen beziehungsweise phenolischen Hydroxylgruppe. Humanurin enthält neben unverändertem Phenformin nur 4-Hydroxyphenformin. 24 Stunden nach Einnahme von Phenformin sind 29 bis 54 % der Dosis im Urin nachweisbar (24).

Das Haupteinsatzgebiet der Biguanide als Monotherapie war bisher der Erwachsenen diabetes ohne Neigung zur Ketoacidose, der noch über genügend Insulinreserven verfügen kann.

Als Indikationsgebiete ergaben sich erfahrungsgemäß:

- Eine erfolglose Behandlung mit Diät und Gewichtsreduktion,
- eine Behandlung mit geringen Mengen Insulin,
- eine Sulfonharnstoff- und Insulinallergie (20, 67, 77, 84, 110).

Kontraindiziert ist die Behandlung mit Biguaniden bei:

- Diabetischem Koma und Stoffwechselentgleisungen mit nachfolgender Ketose,
- Schwangerschaft,
- Niereninsuffizienz,
- allergischer Reaktion und Unverträglichkeit gegenüber Biguanidpräparaten,
- allen Krankheiten und Zuständen, die eine Gewebshypoxämie mit sich führen (zum Beispiel Herz-Kreislauf-erkrankungen, Anaemie, Hunger, Alkoholismus) (46, 110, 140).

Im Vordergrund der Nebenwirkungen unter Biguanidtherapie stehen die gastrointestinalen Störungen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Magendruck, Erbrechen und Durchfall (8, 45, 66, 93, 114).

Diese Nebenwirkungen sind dosisabhängig und stellen sich meist innerhalb des 1. bis 4. Behandlungstages ein.

Durch Verwendung von Retardpräparaten und durch Einnahme der Medikamente während oder nach den Mahlzeiten werden diese Nebenwirkungen noch erheblich gesenkt (29, 45, 81, 86, 98, 99).

Extrem selten werden Hautallergien und Thrombozytopenien beobachtet (34, 58, 60, 94, 129).

Unter Biguanidtherapie sind Hypoglykämien nicht zu erwarten, ebenfalls besteht keine Leber- und Nierentoxizität.

Antikoagulantien verlieren bei gleichzeitigem Biguanideinsatz an Wirkung (9, 10); eine Inkompatibilität mit Neuroleptika ist fraglich (139).

Zusammen mit anderen Faktoren, die eine Gewebshypoxie zur Folge haben, kann es unter Biguanidbehandlung zu Lactacidosen kommen, die zum Absetzen der Therapie zwingen.

Im Jahre 1960 wurde in den USA die UGDP-Studie (University Group Diabetes Programm) begonnen (91). Ihr Ziel war die Erforschung des Verlaufs von Gefäßkrankheiten bei nicht insulinabhängigen Erwachsenenenddiabetikern und die Wirksamkeit blutzuckersenkender Substanzen für die Verhütung der Gefäßkomplikationen. Aus den Ergebnissen zogen die Untersucher folgende Schlüsse:

Bezüglich der kardiovaskulären Mortalität ist Diät + Tolbutamid beziehungsweise Phenformin weniger protektiv wirksam als Diät allein oder Diät + Insulin.

Das gleiche gilt für die Lebenserwartung und die allgemeinen Gefäßkomplikationen.

Gegen die Studie, ihren Durchführungsmodus und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen sind inzwischen zahlreiche Kritiken vorgebracht worden (39, 109, 115).

Um die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen der Sulfonylharnstoffe und Biguanide auszunutzen, wird eine Kombination von beiden therapeutisch angewandt.

Es zeigt sich, daß hiermit eine stärkere Blutzuckersenkung als bei einer Monotherapie möglich ist und dadurch eine Insulinbehandlung vermeidbar beziehungsweise verschiebbar wird (2, 7, 13, 42, 55, 74, 78, 79, 80, 87, 106, 124, 125, 131, 134).

Zusätzlich besteht die Vorstellung, mit geringeren Anteilen der Einzelsubstanzen arbeiten zu können, das heißt bei den Biguaniden kann die Unverträglichkeitsquote gesenkt werden, bei den Sulfonylharnstoffen werden unnütze Insulinfreisetzen vermieden.

Erfahrungsgemäß, das heißt praxisbezogen, wird bei der Verordnung mehrerer Medikamente die bestimmte Dosisrelation nicht exakt eingehalten. Es liegt daher nahe, eine Kombination in einer galenischen Zubereitung zu entwickeln. Die bisherigen Erfahrungen werden mit getrennt verordneten Substanzen gewonnen (9, 30, 131).

Der Einsatz einer kombinierten oralen Diabetestherapie wurde hauptsächlich in folgenden Indikationen gesehen:

- Primär- und Sekundärversagen der Sulfonylharnstoffmonotherapie,
- Versagen der Biguanidmonotherapie,
- Unverträglichkeit gegen Sulfonylharnstoffe,
- Ersatz der getrennt geführten Sulfonylharnstoff- und Biguanidtherapie,
- Initialtherapie adipöser Diabetiker
(14, 55, 61, 80, 82, 125).

Ziel der durchgeführten Untersuchungen war es, das Verhalten eines Diabetikerkollektivs unter der festen Kombination von Glibenclamid-Phenformin zu beobachten. Parallel dazu wird ein weiteres Kollektiv nur mit Phenformin behandelt.

Der Untersuchungszeitraum soll über ein Jahr gehen.

2. Material und Methoden

2. 1. Beschreibung der einzelnen eingesetzten Präparate

In der Vorperiode wird mit Glibenclamid behandelt. Als Biguanidpräparat wird Phenformin in Retardform verwendet, je Dragee mit 50 mg Reinsubstanz. Die Sulfonylharnstoff-Biguanid-Kombination enthält in einer Zweischiicht-Oblong-Tablette 25,0 mg Phenformin in Retardform und 2,5 mg Glibenclamid.

Das Verhältnis 1 : 10 ergibt sich aus den bisherigen Erfahrungen (44, 55, 84).

2. 2. Untersucher

Untersucher/Klinik	Ort
1 Dr.Ehe/Dr.Holler Med.Universitätsklinik	6900 Heidelberg
2 Dr.Wolfgang Kloppe Diabeteszentrale der AOK Berlin	1000 Berlin - Charlottenburg
3 Professor Dr.Skrabalo Med.Universitätsklinik	Zagreb / Jugoslawien
4 Oberarzt Dr.Lehnhardt Stoffwechselabteilung des Kran- kenhauses d.Stadt Wien-Lainz	A 1130 Wien Österreich
5 Professor Dr.Mehnert III.Med.Abteilung des Städt.Krankenhauses Schwabing	8000 München 23
6 Obermedizinalrat Dr.Schliack Zentralstelle für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten	x 102 Berlin/DDR
7 Professor Dr.Schöffling Zentrum für Innere Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Univers.	6000 Frankfurt 70
8 Professor Dr.Wahl Med.Universitätsklinik	6900 Heidelberg
9 Professor Dr.Kremer II.Med.Klinik und Poliklinik d. Johannes Gutenberg-Universität	6500 Mainz

2. 3. Versuchsplan

In einer dreimonatigen Vorperiode (Periode I) erfolgt die Behandlung der Diabetiker einheitlich mit Glibenclamid. Es werden Patienten ausgewählt, die kooperativ erscheinen und eine regelmäßige Tabletteneinnahme gewährleisten. Die vorher praktizierte Diät wird nicht geändert.

Zwei ausgewählte Kollektive werden dann 6 Monate lang mit Phenformin beziehungsweise der Phenformin-Glibenclamid-Kombination in Periode II = Versuchsperiode weiterbehandelt.

Es folgt Periode III, die Nachbeobachtungsperiode.

Bei der Auswertung werden Diabetiker nicht berücksichtigt,

- die vor Ablauf der Periode II ausscheiden,
- die zu mehr als zwei Prüfterminen nicht erscheinen,
- für die das Therapieschema nicht eingehalten wird.

Zur Erfassung dienen dokumentationsgerecht gefertigte Prüfungsblocks.

Erfasst werden jeweils anamnestische Daten, klinische Befunde und Laborergebnisse.

Anamnese: 1. Körperliche Tätigkeit, 2. Begleiterkrankungen (Herz, Kreislauf, Harnwegsinfekte), 3. Alter, 4. Diabetesdauer.

Klinische Befunde: Einmal monatlich Blutdruck- und Gewichtsbestimmung.

Labor: Einmal monatlich Blutzucker, Harnzucker, Triglyceride und Cholesterin; vierteljährlich alkalische Phosphatase, GOT, GPT, Urinstatus und Blutbild.

Zusätzlich werden Angaben über Nebenwirkungen erfasst.

Versuchsplan

Periode I

Periode II

Periode III

Gruppe 1

Harnzucker

$\leq 5\text{g}/24\text{ h}$

BZ $\leq 130\text{mg}/\text{dl}$

↑
Patienten-
pools mit

Glibenclamid
behandelt

Gruppe 2

Harnzucker

$> 5\text{ g}$

max. $15\text{g}/\text{die}$.

BZ $> 130\text{mg}/\text{dl}$

max. $220\text{mg}/\text{dl}$

Gruppe 1

Patienten mit

Phenformin behandelt

Gruppe 2

Patienten mit der

Glibenclamid-

Phenformin-

Kombination

behandelt

Gruppe 3: Verschlechterung bzgl. KH-Stoffwechsel. Weiterbehandlung mit der Glibenclamid-Phenformin-Kombination

Gruppe 4: Besserung oder gleichbleibende Einstellung bzgl. KH-Stoffwechsel. Weiterbehandlung mit Phenformin

Gruppe 5: Besserung oder gleichbleibende Einstellung bzgl. KH-Stoffwechsel. Weiterbehandlung mit der Glibenclamid-Phenformin-Kombination

Gruppe 6: Verschlechterung bzgl. KH-Stoffwechsel. Insulin-Behandlung

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 Mon.

2. 4. Anmerkungen

Da die Harnzuckerausscheidung zum Teil von anderen Faktoren abhängt (zum Beispiel Störung der renaltubulären Resorption), wird sie in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Zur Bewertung des Körpergewichts wird der Broca-Index herangezogen : Das Sollgewicht ist die Indexzahl weniger 10 %.

Es werden drei Gewichtsklassen definiert:

Normalgewicht = ± 5 % vom Sollgewicht

Übergewicht = bis 25 % mehr vom Sollgewicht

Adipositas = mehr als 25 % vom Sollgewicht.

3. Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung der einzelnen Kollektive

3. 1. Das Phenformin - Kollektiv

3. 1. 1. statistische Methoden

Es werden Patienten gewählt, die in der Vorperiode I, die drei Monate dauert, unter Glibenclamid Blutzuckerwerte maximal bis 130 mg/dl Glucose haben.

Nach Auswertung von Periode II wird das gesamte Kollektiv nach Blutzuckerwerten eingeteilt in:

Unterkollektiv a, deren Einstellungsqualität gleichbleibt, Unterkollektiv b, deren Einstellungsqualität sich verschlechtert,

dazu noch eine Gruppe c, deren antidiabetische Therapie geändert wird.

Es soll geprüft werden, ob die erfolgreiche Umstellung von Glibenclamid auf Phenformin abhängig ist von:

- der Glibenclamid Tagesdosis,
- dem Lebensalter,
- der Diabetesdauer,
- dem Ausgangskörpergewicht.

Gewichtsvergleiche werden jeweils in den drei Gewichtsklassen am Ende der Periode I, II, III für die einzelnen Untergruppen durchgeführt. Triglyceride und Cholesterin werden nur verglichen bei Patienten, deren Gewichtsverhalten sich nicht mehr als 5 % ändert.

Für das Unterkollektiv a interessiert noch die Relation von der Phenformin Tagesdosis einerseits und der Glibenclamid Ausgangsdosis andererseits.

Ebenfalls werden die Nebenwirkungen in Abhängigkeit zur Tagesdosis untersucht.

3. 1. 2. Ergebnis

3. 1. 2. 1. therapeutische Wirkungen

298 Patienten (124 Männer, 174 Frauen) sind auf Phenformin umgestellt und gemäß Definition den Kollektiven a, b oder c zugeordnet. (Siehe 3. 1. 1.)

Die Häufigkeitsverteilung von Lebensalter, Manifestationsalter, Diabetesdauer, Gewichtsklassen und Glibenclamid Dosis sind in Tabelle 1 aufgeführt.

		Phenformin Unterkollektive Phenformin			
		a	b	c	Kollektiv
Gesamtzahl		98	126	74	298
Lebensalter (Jahre)	bis 60	10	12	4	26
	61 - 70	21	26	14	61
	über 70	67	88	56	211
Manifestations- alter (Jhr.)	bis 60	10	17	6	33
	61 - 70	25	32	21	79
	über 70	63	77	47	187
Diabetes- dauer (Jhr.)	bis 1	70	81	55	206
	1 - 5	21	30	10	61
	über 5	7	15	9	31
Gewichts- klassen	Normalgewicht	5	11	6	22
	Übergewicht	28	43	22	93
	Adipositas	65	72	46	183
Tagesdosis Glibenclamid Tabl.	0,5	52	58	24	134
	1,0	25	32	24	81
	1,5	7	10	7	24
	2,0	12	20	16	48
	2,5	-	1	-	1
	3,0	2	5	3	10

Tabelle 1

Häufigkeitsverteilungen von Lebensalter, Manifestationsalter, Diabetesdauer, Ausgangskörpergewicht und Glibenclamid Dosis in den Unterkollektiven a, b und c.

Für diese anamnestischen Daten können keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven a, b und c nachgewiesen werden.

Zeitliche Vergleiche und Korrelationsberechnungen für die Unterkollektive b und c sind nicht sinnvoll, da sich bei diesen die Stoffwechsellage verschlechtert.

Im Kollektiv c zeigen von den 74 Patienten 66 eine Verschlechterung, die bei 65 von ihnen zu einer Umstellung auf die Glibenclamid-Phenformin-Kombination und bei einem Patienten auf Insulin führt. Eine Stoffwechselverbesserung tritt bei 4 Patienten ein, so daß die weitere Therapie ausschließlich mit Diät erfolgt. Bei den restlichen 4 Patienten wird das therapeutische Schema mehrfach geändert.

In Tabelle 2 sind für das Unterkollektiv a die Beziehungen aufgeführt zwischen Phenformin Tagesdosis einerseits und Lebensalter, Manifestationsalter, Diabetesdauer, Körpergewicht und Tagesdosis von Glibenclamid andererseits. Obwohl eine höhere Tagesdosis von Phenformin bei der Gewichtsklasse Adipositas auffällt, können weder hierfür noch für die übrigen Parameter signifikante Zusammenhänge mit der Phenformin Dosis statistisch belegt werden.

		Tagesdosis Phenformin (Dragees)			Unter- kollektiv
		1 (50mg)	2 (100mg)	3 (150mg)	a
Gesamtzahl		58	36	4	98
Lebensal- ter (Jhr.)	bis 60	5	4	1	10
	61 - 70	15	6	-	21
	über 70	38	26	3	67
Manifesta- tionsalter (Jhr.)	bis 60	5	4	1	10
	61 - 70	17	6	2	25
	über 70	36	26	1	63
Diabetes- dauer (Jhr.)	bis 1	41	27	2	70
	1 - 5	13	7	1	21
	über 5	4	2	1	7
Gewichts- klassen	Normalgewicht	4	1	-	5
	Übergewicht	20	8	-	28
	Adipositas	34	27	4	65
Tagesdosis Glibenclamid (Tabl.)	0,5	39	13	-	52
	1,0	7	15	3	25
	1,5	5	2	-	7
	2,0	6	6	-	12
	2,5	-	-	-	-
	3,0	1	-	1	2

Tabelle 2

Zusammenhang zwischen Phenformin Tagesdosis und Lebensalter, Manifestationsalter, Diabetesdauer, Ausgangskörpergewicht beziehungsweise Tagesdosis Glibenclamid für das Unter-
kollektiv a.

Da Gewichtsangaben ohne gleichzeitige Berücksichtigung der Körpergröße nicht sinnvoll sind, werden in Tabelle 3 die durchschnittlichen Abweichungen vom individuellen Sollgewicht am Ende der Periode II denen am Ende der Periode I gegenübergestellt. Es kann für die Klasse Adipositas eine eindeutige Gewichtsabnahme von 15,6 % festgestellt werden = durchschnittlich 3,6 kg.

	Normalgewicht (n = 5)	Übergewicht (n = 28)	Adipositas (n = 65)
Ende Periode I	- 2,5	+ 8,7	+ 23,1
Ende Periode II	- 5,2	+ 7,7	+ 19,5

Tabelle 3

Körpergewichtsverhalten des Unterkollektivs a.

Durchschnittliche Abweichungen vom Sollgewicht in kg.

Aussagen über Triglyceride und Gesamtcholesterin sind nur bei 34 Probanden des Unterkollektivs a möglich. (Siehe 3. 1. 1.) Das Verhalten dieser beiden Lipidparameter ist in Tabelle 4 zusammengefaßt. Veränderungen dieser Lipidparameter durch Phenformin sind bei diesem Kollektiv nicht nachzuweisen.

	Triglyceride	Gesamtcholesterin
Abnahme	7	4
Konstanz ⁺	17	20
Zunahme	10	10

Tabelle 4

Verhalten von Triglyceriden und Gesamtcholesterin (zwischen "Ende Periode II" und "Ende Periode I").

⁺ Konstanz bedeutet

- bei Triglyceriden: Änderung innerhalb der 25 % Grenzen
- beim Gesamtcholesterin: Änderung innerhalb der 10 % Grenzen.

3. 1. 2. 2. toxische Effekte

Bei 64 Fällen des Unterkollektivs a liegen bei allen vorgesehenen Meßzeitpunkten Leukozyten- und Thrombozytenwerte vor. Veränderungen sind statistisch nicht zu sichern. Bei den entsprechenden 82 Fällen des Unterkollektivs b liegen nur nach drei- und neunmonatiger Behandlungsdauer mit Phenformin die Leukozytenwerte deutlich unter den Ausgangswerten, aber noch im Normbereich. Weitere statistisch auffällige Veränderungen bei Leukozyten sowie Thrombozyten sind nicht nachzuweisen. Bezüglich der Leberenzyme GPT und AP geben die Prüfer an, keine toxischen Effekte beobachtet zu haben.

3. 1. 2. 3. Todesfälle

Im Verlauf der Untersuchung treten zwei Todesfälle auf (Tabelle 5). In keinem Fall besteht ein Zusammenhang mit Phenformin.

Patienten Identifikation	6/50	6/198
Geschlecht	weiblich	weiblich
Lebensalter (Jahre)	60	69
Diabetesdauer (Monate)	4	9
Tagesdosis Phenformin 2 Drag.(100mg) 3 Drag.(150mg)		
Begleiterkrankung	Coronarsklerose	Gallenblasen- hydrops
Todesursache	Coronarinfarkt	postoperativ verstorben

Tabelle 5

Todesfälle im Verlauf der Phenformin Behandlung

3. 1. 2. 4. Nebenwirkungen

32 Patienten (10,7 % des Phenformin Kollektivs) geben Nebenwirkungen an (Tabelle 6).

Symptome	Häufigkeiten
Magendruck	16
Durchfall	14
Übelkeit	8
Appetitlosigkeit	4
Geschmackssensat.	4
Sodbrennen	1
Verstopfung	2
Erbrechen	1
Pruritus	1
Kopfdruck	1
Schwindel	1

Tabelle 6

Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten bei insgesamt 32 Patienten des Phenformin Kollektivs.

Ein Kausalzusammenhang dieser Störungen mit Phenformin wird von den Prüfern bei 29 Patienten bejaht, bei 3 Patienten als fraglich bezeichnet.

Die Nebenwirkungen treten wie folgt auf:

Monat	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12
Anzahl der Patienten	5	8	7	2	2	1	2	3	1	1

Die Tagesdosis beim Auftreten der Nebenwirkungen beträgt 1 Dragee (50 mg) bei 8 Patienten, 2 Dragees (100 mg) bei 20 Patienten, 3 Dragees (150 mg) bei 4 Patienten. Wegen Nebenwirkungen wird Phenformin bei 12 Patienten (4 %) abgesetzt.

3. 1. 2. 5. Hypoglykämien

Bei 7 Patienten (2,4 %) treten unter Phenformin hypoglykämische Beschwerden auf (Schweißausbrüche, Schwindel, Tremor). Die Einzelfälle sind in Tabelle 7 aufgeführt. Hypoglykämien mit nachgewiesenen erniedrigten Blutzuckerwerten werden nicht beobachtet.

	Pat.Nr.	Zeitpunkt (Behandlungs- monat)	Tagesdosis (Dragees)	therapeu- tische Konsequenz
Hypogly-	7/143	2	2 (100 mg)	keine
kämische	6/159	5	1 (50 mg)	Diät
Beschwer-	6/233	2	1 (50 mg)	Diät
den	7/15	2	2 (100 mg)	keine
	7/96	5	2 (100 mg)	Dosisred.
	7/80	9	1 (50 mg)	Diät
	7/174	9	1 (50 mg)	keine

Tabelle 7

Liste der Patienten mit hypoglykämischen Beschwerden
(Zeitpunkt, Tagesdosis, therapeutische Konsequenz).

3. 2. Das Glibenclamid-Phenformin-Kombination Kollektiv

3. 2. 1. statistische Methoden

Es werden Patienten gewählt, die in der drei Monate dauernden Vorperiode I unter Glibenclamid Blutzuckerwerte von 130 mg/dl bis maximal 220 mg/dl Glucose haben. Nach Auswertung von Periode II wird das gesamte Kollektiv gegliedert nach Blutzuckerwerten in:

Unterkollektiv a, deren Einstellungsqualität sich verbessert hat (das heißt mehr als 1/4 der gemessenen Werte zeigen Reduzierungen gegenüber der Ausgangslage),

Unterkollektiv b, deren Einstellungsqualität gleichgeblieben ist (das heißt höchstens 1/4 der gemessenen Werte zeigen Abweichungen von der Ausgangslage),

Unterkollektiv c, deren Einstellungsqualität sich verschlechtert hat (das heißt mehr als 1/4 der gemessenen Werte zeigen Erhöhungen gegenüber der Ausgangslage).

Entsprechend der Ausgangslage (Ende Periode I) werden die Patienten den beiden Einstellungsklassen:

- mäßig (Nüchternblutzucker von 131 bis 150 mg/dl),
 - ausreichend (Nüchternblutzucker von 151 bis 220 mg/dl)
- zugeordnet. Zu diesen beiden Einstellungsklassen kommen am Ende der Periode II die Klassen:

- sehr gut (Nüchternblutzucker < 130 mg/dl),
- Versager (Nüchternblutzucker > 220 mg/dl).

Es soll geprüft werden, ob das Behandlungsergebnis unter Glibenclamid-Phenformin-Kombination abhängig ist von:

- der Glibenclamid Tagesdosis,
- dem Lebensalter,
- der Diabetesdauer,
- dem Ausgangskörpergewicht.

Für die drei Unterkollektive wird die Korrelation zwischen der verabreichten Glibenclamid Tagesdosis unter der Monotherapie und unter der Kombinationstherapie bestimmt. Die Wechselwirkungen zwischen Geschlecht, Diabetesdauer, Änderung der Einstellungsqualität (Zugehörigkeit zu einem der Unter-

		Die Glibenclamid-Phenformin-Kombination Unterkollektive			Das Glibenclamid-Phenformin-Kombination Gesamt-Kollektiv
		a	b	c	
Gesamtzahl		120	167	53	340
Lebensalter (Jhr)	bis 50	8	17	1	26
	51 - 60	27	39	15	81
	61 - 70	51	83	23	157
	über 70	34	28	14	76
Manifestationsalter (Jhr)	bis 50	23	32	7	62
	51 - 60	39	63	21	123
	61 - 70	51	60	21	132
	über 70	7	12	4	23
Diabetesdauer (Jhr.)	unter 1	18	44	16	78
	1 - 2	9	11	6	26
	3 - 4	17	22	6	45
	5 und mehr	76	90	25	191
Gewichtsklassen	Normalgewicht	2	10	3	15
	Übergewicht	39	52	18	109
	Adipositas	79	105	32	216
Tagesdosis Glibenclamid Tabl	0,5	5	12	4	21
	1,0	11	20	5	36
	1,5	14	18	6	38
	2,0	27	58	17	102
	2,5	3	4	2	9
	3,0 und mehr	60	55	19	134

Tabelle 9

Häufigkeitsverteilungen von Lebensalter, Manifestationsalter, Diabetesdauer, Ausgangskörpergewicht und Glibenclamid Tagesdosis in den Unterkollektiven a, b und c.

		Glibenclamid-Phenformin-Kombi- nation (Tabl./Tag)						
		1	2	3	4	5	6	
Glibenclamid Dosis (Tabl./Tag)	0,5	3	1	1	-	-	-	5
	1,0	4	4	3	-	-	-	11
	1,5	4	6	4	-	-	-	14
	2,0	3	14	8	1	1	-	27
	2,5	-	3	-	-	-	-	3
	3,0 undmehr	4	17	24	12	3	-	60
		18	45	40	13	4	-	120
Glibenclamid Dosis (Tabl./Tag)	0,5	9	3	-	-	-	-	12
	1,0	12	8	-	-	-	-	20
	1,5	6	9	1	2	-	-	18
	2,0	9	23	14	10	1	1	58
	2,5	-	-	1	2	-	1	4
	3,0 und mehr	1	9	23	17	2	3	55
		37	52	39	31	3	5	167
Glibenclamid Dosis (Tabl./Tag)	0,5	2	2	-	-	-	-	4
	1,0	3	2	-	-	-	-	5
	1,5	1	2	2	1	-	-	6
	2,0	2	6	4	4	-	1	17
	2,5	-	-	2	-	-	-	2
	3,0 und mehr	-	5	2	6	2	4	19
		8	17	10	11	2	5	53

Tabelle 10

Gegenüberstellung der Glibenclamid Tagesdosis und der Tagesdosis der Glibenclamid-Phenformin-Kombination für die Unterkollektive a, b und c. (Aufgrund der Wirkstoffmenge von Glibenclamid gilt: 1 Tablette Glibenclamid = 2 Tabletten der Glibenclamid-Phenformin-Kombination.)

In Tabelle 10 sind die letzten Dosierungen von Glibenclamid den letzten Dosierungen der Glibenclamid-Phenformin-Kombination am Ende der Periode II gegenübergestellt. Das Ergebnis zeigt, daß Diabetiker mit höheren Glibenclamid Tagesdosen höhere Tagesdosen mit der Glibenclamid-Phenformin-Kombination benötigen. Insgesamt nimmt bei 18 Patienten der Glibenclamid Anteil zu, bei 56 bleibt er gleich, während er bei 266 Diabetikern zurückgeht. (Siehe Tabelle 12)

Die Einflußgrößen

- Geschlecht,
- Diabetesdauer,
- Änderung der Einstellungsqualität (Zugehörigkeit zu einem der Unterkollektive),
- Änderung des Glibenclamid Anteils,
- Änderung des Körpergewichts

werden statistisch untersucht. Dabei ergeben sich signifikante Wechselwirkungen nur zwischen der Diabetesdauer und der Dosisänderung beziehungsweise zwischen der Diabetesdauer und der Änderung der Einstellungsqualität. Diese gesicherten Zusammenhänge sind unabhängig von den anderen aufgeführten Einflußgrößen.

Wie aus Tabelle 11 zu ersehen ist, wird die Dosis überwiegend bei den Patienten erhöht, deren Diabetes frisch entdeckt ist.

		Diabetesdauer	
		< 1 Jahr	> 1 Jahr
Dosis- ände- rung	reduziert	71	195
	gleich	15	41
	erhöht	13	5
Einstellungs- qualitäts- änderung	verbessert	22	98
	gleich	60	107
	verschlechtert	17	36

Tabelle 1

Zusammenhang zwischen der Diabetesdauer einerseits und der Änderung der Dosis beziehungsweise der Einstellungsqualität andererseits.

Wie man aus Tabelle 11 ferner ersieht, ist der Anteil von Patienten mit unveränderter Einstellungsqualität bei frühentdeckten Diabetikern relativ groß. Weiterhin fällt auf, daß ein Diabetiker nur bei längerer Krankheitsdauer eine größere Chance hat, seine Einstellungsqualität unter der Glibenclamid-Phenformin-Kombination zu verbessern. Diese Beobachtungen können die deutliche Wechselwirkung Diabetesdauer / Einstellungsqualitätsänderung erklären.

Die erwarteten Beziehungen zwischen Änderung der Einstellungsqualität und Gewichtsänderung, Gewichts- und Dosisänderung beziehungsweise Änderung der Einstellungsqualität und Dosisänderung lassen sich mit dem vorliegenden Material nicht bestätigen.

Mit der Glibenclamid-Phenformin-Kombination können von den 340 Diabetikern 242 (71 %) erfolgreich behandelt werden, während 25 (8 %) eindeutig als Mißerfolge anzusehen sind. (Siehe Tabelle 12)

Änderung der Einstellungsqualität					
		Unterkollektiv a	Unterkollektiv b	Unterkollektiv c	
Änderung d. Gliben- clamid D.	reduziert	102	128	36	266
	konstant	12	31	13	56
	erhöht	6	8	4	18
		120	167	53	340

Tabelle 12

Häufigkeitsverteilung der Glibenclamid Dosisänderung in den Unterkollektiven a, b und c.

Bei den 31 Patienten mit unveränderter Glibenclamid Anteil und gleichgebliebener Einstellungsqualität bleibt die zusätzliche Phenformin Gabe ohne erfaßbaren Effekt. 36 Patienten, die eine Verschlechterung der Einstellungsqualität

bei reduzierter Dosis aufweisen, sind bezüglich der Therapie mit der Glibenclamid-Phenformin-Kombination nicht beurteilbar, da die Ursachen für die Dosisreduktion nicht bekannt sind. Eine Bewertung der sechs Patienten, die bei Dosiserhöhung eine bessere Einstellungsqualität erreichen, ist nicht sinnvoll, da es sich bei diesen Dosiskorrekturen immer nur um geringe Erhöhungen bei niedriger Ausgangsdosis handelt.

Da Gewichtsangaben ohne gleichzeitige Berücksichtigung der Körperhöhe nicht sinnvoll sind, werden in Tabelle 13 im ersten Teil die durchschnittlichen Abweichungen vom individuellen Sollgewicht am Ende der Periode I und II, im zweiten Teil die Häufigkeiten der Gewichtsänderungen aufgeführt. Sowohl für die Klasse "Übergewicht" als auch für die Klasse "Adipositas" ergeben sich signifikante Gewichtsänderungen.

		Normalgewicht (N = 15)	Übergewicht (n = 109)	Adipositas (n = 216)
Durchschn. Abweich.v. Sollgew.kg	Ende Periode I	+ 0,1	+ 9,5	+ 25,0
	Ende Periode II	- 0,6	+ 9,0	+ 24,4
Anzahl d. Patienten mit	Gewichtszunahme	2	45	86
	Gewichtskonstanz	-	4	9
	Gewichtsabnahme	13	60	121

Tabelle 13

Körpergewichtsverhalten des Glibenclamid-Phenformin-Kombination Kollektivs.

Aussagen über Triglyceride und Gesamtcholesterin sind nur bei 80 Patienten des Unterkollektivs b möglich. (Siehe 3.2.1.) Es werden die Werte am Ende der Periode II denen am Ende der Periode I gegenübergestellt. (Tabelle 14)

Triglyceride Gesamtcholesterin			
Anzahl d. Patienten	Abnahme	20	16
	Konstanz ⁺	42	50
	Zunahme	18	14

Tabelle 14

Verhalten von Triglyceriden und Gesamtcholesterin zwischen "Ende Periode II" und "Ende Periode I".

⁺) Konstanz bedeutet:

- bei Triglyceriden: Änderung innerhalb der 25 % Grenze,
- bei Gesamtcholesterin: Änderung innerhalb der 10 % Grenze.

In dem untersuchten Kollektiv sind unter der Medikation mit der Glibenclamid-Phenformin-Kombination keine auffälligen Veränderungen der Lipidparameter zu sichern.

3. 2. 2. 2. toxische Effekte

Bei 131 Patienten liegen zu allen vorgesehenen Meßzeitpunkten Leukozytenwerte, bei 124 Patienten Thrombozytenwerte vor. Die Leukozyten sind nach sechsmonatiger Behandlung mit der Glibenclamid-Phenformin-Kombination gegenüber den Ausgangswerten deutlich erhöht, aber noch im Normbereich. Weitere Veränderungen bei Leukozyten sowie Thrombozyten lassen sich während der gesamten Dauer der Studie nicht nachweisen. Bezüglich der Leberenzyme GPT und AP geben die Prüfer an, keine toxischen Effekte beobachtet zu haben.

3. 2. 2. 3. Todesfälle

Die drei Patienten, die im Verlauf der Studie sterben, sind in Tabelle 15 erfaßt. In keinem Fall besteht ein Zusammenhang mit der Glibenclamid-Phenformin-Kombination.

Patienten- Identifikation	6/22	6/29	6/225
Geschlecht	weiblich	männlich	männlich
Lebensalter (Jahre)	69	72	62
Diabetesdauer (Monate)	9	12	12
Tagesdosis der Glibenclamid-Phen- formin-Kombination (Tabletten)	2	1	2 1/2
Begleiterkrankungen	Hypertonie, perforierte Appendicitis	unreife Leukose, Herz- insuffizienz	Cerebral- sklerose
Todesursache	Lungen- embolie	Lungenoedem	apoplekt. Insult, Broncho- pneumonie

Tabelle 15

Todesfälle im Verlauf der Behandlungszeit mit der Glibenclamid-Phenformin-Kombination.

3..2. 2. 4. Nebenwirkungen

36 Patienten (10,6 %) geben unter der Einnahme von der Glibenclamid-Phenformin-Kombination Nebenwirkungen an. (Tabelle 16)

Symptome	Häufigkeiten
Magendruck	20
Durchfall	10
Übelkeit	5
Appetitlosigkeit	2
Geschmackssensationen	2
Gastrointestinale Störungen	2
Sodbrennen	1
Erbrechen	1

Tabelle 16

Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten bei insgesamt 36 Patienten des Glibenclamid-Phenformin-Kombination Kollektivs.

Ein Kausalzusammenhang dieser Störungen mit der Glibenclamid-Phenformin-Kombination wird von den Prüfern bei 33 Patienten bejaht, bei drei Patienten als "fraglich" bezeichnet.

Die Nebenwirkungen treten in folgenden Behandlungsmonaten auf:

Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Anzahl der Patienten	14	11	2	1	0	2	1	0	3	1	1

Die Tagesdosis beträgt beim Auftreten der Nebenwirkungen

Tagesdosis (Tabletten)	1	2	3	4	5	6
Anzahl der Patienten	3	10	12	8	2	1

Wegen Nebenwirkungen wird die Glibenclamid-Phenformin-Kombination bei zwei Patienten (0,6 %) abgesetzt.

3. 2. 2. 5. Hypoglykämien

Hypoglykämische Beschwerden (Schweißausbrüche, Schwindel, Tremor) unter der Einnahme der Glibenclamid-Phenformin-Kombination treten bei 25 Patienten (7,4%) auf. Die Einzelfälle sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Vier dieser Patienten haben gleichzeitig Störungen im Bereich des Verdauungstraktes, einhergehend mit Übelkeit und Appetitlosigkeit, worauf die Glibenclamid-Phenformin-Kombination abgesetzt wird.

Hypoglykämien mit nachgewiesenen erniedrigten Blutzuckerwerten werden nicht beobachtet.

	Patienten Nr.	Zeitpunkt (Behandlungsmonat)	Tagesdosis (Dragees)	therapeutische Konsequenz
	1/11	12	3	abgesetzt
	4/81	1	3	Dosisreduktion
	4/70	1	2	keine
	7/110	1	3	keine
Hypogly-	5/4	2	4	Dosisreduktion
kämische	5/20	2	4	keine
Beschwer-	4/77	3	2	keine
den	7/51	3	2	keine
	7/187	4	3	Dosisreduktion
	7/46	4	2	Dosisreduktion
	7/119	5	3	Dosisreduktion
	7/157	5	4	Dosisreduktion
	7/30	5	4	keine
	7/152	6	3	keine
	7/17	6	3	abgesetzt
	7/100	7	1	keine
	7/137	7	3	keine
	2/33	8	2	abgesetzt
	7/62	8	3	Dosisreduktion
	4/11	9	3	Dosisreduktion
	6/184	9	1	abgesetzt
	7/190	9	2	keine
	7/78	9	3	Dosisreduktion
	7/158	11	1	keine
	7/89	12	2	keine

Tabella 17

Liste der Patienten mit hypoglykämischen Beschwerden (Zeitpunkt, Tagesdosis, therapeutische Konsequenz) unter der Behandlung mit der Glibenclamid-Phenformin-Kombination.

4. Diskussion

4. 1. Das Phenformin Kollektiv

Der Wirkungsmechanismus der Biguanide ist bis heute noch nicht restlos aufgeklärt. Als wahrscheinliche Hypothesen laut namhafter Untersucher gelten (71, 77, 81, 84, 91):

1. Die Steigerung der Glucoseutilisation in der Körperperipherie, besonders in der Muskulatur,
2. die Hemmung der Gluconeogenese aus Lactat und der Glycogenolyse in der Leber (71),
3. die Verzögerung der Kohlenhydratabsorption im Dünndarm mit gleichzeitiger Verzögerung der Magenentleerung,
4. Herabsetzung der renalen Säureausscheidung (71),
5. hinzu kommt eine anorexigene Wirkung, die man sich bei der Reduktion des Körpergewichts zunutze machen kann (bedingt wahrscheinlich durch gastrointestinale Nebenwirkungen beziehungsweise durch Senkung der Hyperinsulinämie).

Nach der Resorption findet man 7 bis 25 % der Phenformin Dosis an Serumprotein gebunden; die höchsten Konzentrationen treten in Muskel, Niere und Leber auf.

24 Stunden nach Einnahme von Phenformin sind 29 bis 54 % der Dosis im Urin nachweisbar (91).

In hohen Serumkonzentrationen bewirken Biguanide (in unserem Fall Phenformin) in der Muskulatur eine Steigerung der anaeroben Oxydation von Glucose zu Lactat, in der Leber hemmen sie den oxydativen Stoffwechsel (23, 46, 71, 91).

Ebenfalls führt ein Überangebot an Kohlenhydraten oder auch Sauerstoffmangel, zum Beispiel bei Muskelarbeit, physiologisch zu einem Anstieg der Milchsäurekonzentration im Gewebe. Pathologischerweise kann es zu einer Lactacidose bei allen Krankheiten kommen, die zu einer Gewebshypoxämie führen, wie Diabetes mellitus mit und ohne Biguanidbehandlung, schweren Herz-Kreislaufferkran-

kungen, schwerer Anaemie, Pankreatitis und Leberschäden, Schock, Sepsis, Hunger, Alkoholismus, angeborenen Stoffwechselstörungen und anderen.

Bei einer Niereninsuffizienz ist durch Kumulation von Biguaniden eine verstärkte Milchsäurebildung möglich.

Bei der Lactacidose stehen als klinische Zeichen gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Krämpfe), Muskelkrämpfe, Bewußtseinsstörungen und Hyperventilation im Vordergrund. Die biguanidbedingte Lactacidose hat trotz frühzeitig begonnener Therapie noch immer eine Letalität von 50 bis 60 %.

Ähnliche gastrointestinale Beschwerden können auch in den ersten Tagen unter der Biguanideinnahme auftreten; sie sind aber gut gegen das Anfangsstadium der Lactacidose abzugrenzen, das als schweres Krankheitsbild imponiert.

In letzter Zeit werden gehäuft Fälle von Lactacidosen beschrieben, die zu einer strengeren Beachtung der Kontraindikationen führen (12, 23, 46, 71, 126, 137, 140).

Aufgrund der obigen Überlegungen ist der Einsatz von Biguaniden kontraindiziert bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion sowie bei Krankheiten, die zur länger anhaltenden Gewebshypoxie führen (84, 91).

Die Erfahrungen aus den fatalen Nebenwirkungen machen es notwendig unter Beachtung der Kontraindikationen, die Patienten engmaschig zu kontrollieren.

In unserer Studie werden keine akuten Fälle einer Lactacidose beobachtet, auch besteht kein direkter Zusammenhang mit den Todesfällen.

Die Indikationen, wann ein Patient, der mit Sulfonylharnstoffen behandelt wird, zu Biguaniden überwechseln kann, ist in der Literatur nicht einheitlich umrissen. (Siehe Einleitung) Sie ist zunächst auf Patienten, die allergisch auf Sulfonylharnstoffe reagiert haben, beschränkt. Dann kommen die adipösen Patienten dazu. Die Begünstigung einer Gewichtsabnahme wird von mehreren Autoren belegt (30, 91).

Zwischenzeitlich wird wegen der angeführten Komplikationen

die Indikationsstellung verschärft gehandhabt (46, 140). Es kommen vorwiegend ältere, nicht mit Insulin vorbehandelte Patienten mit einer leichten Kohlenhydratstoffwechselstörung zur Umstellung in Frage. Es bestehen keine Zusammenhänge zwischen vorgegebener Sulfonylharnstoffdosis und später benötigten Biguanidmengen.

Die Zusammensetzung unseres Krankengutes entspricht weitgehend den in der Literatur niedergelegten Beobachtungen (Tabelle 1). Die Patienten sind fast alle übergewichtig und zum größten Teil über 70 Jahre alt. Bei zwei Drittel der Patienten beträgt die Diabetesdauer weniger als ein Jahr. Dieses Resultat kann beeinflusst sein durch das Bemühen der Untersucher, vorwiegend neuentdeckte Diabetiker in die klinische Untersuchung einzubeziehen. Diese Auswahl mag auch die Ursache dafür sein, daß die vor Umstellung auf Phenformin gegebene Sulfonylharnstoffdosis niedrig gelegen ist (nur knapp 30 % haben eine tägliche Glibenclamid Dosis von über 5 mg benötigt).

Aufgrund der Versuchsplanung, ausschließlich Diabetiker mit Nüchternblutzuckerwerten unter 130 mg/dl ("leichte Diabetiker") für eine Umstellung auf Phenformin vorzusehen, überrascht die weitgehende Homogenität des Kollektivs nicht. Die drei Unterkollektive werden aufgrund des Behandlungserfolges gebildet. Da sie bezüglich der anamnestischen Daten und der Glibenclamid Tagesdosis keine Unterschiede zeigen, läßt sich an diesen Daten keine Vorhersage über den Behandlungserfolg treffen.

Unsere Studie soll auch überprüfen, wieviele dieser mit Glibenclamid gut eingestellten Diabetiker sich für die Dauertherapie mit Phenformin eignen. Nur ein Drittel der Probanden kann während der halbjährigen Versuchsperiode erfolgreich behandelt werden. Durch die Erhöhung der Tagesdosen von Phenformin scheint der therapeutische Effekt nicht wesentlich beeinflussbar zu sein (wie in Tabelle 8 sichtbar). Es läßt sich das Unterkollektiv b trotz signifikant höherer Tagesdosis (mittlere Tagesdosis = 2,0 Dragees) nicht so erfolgreich behandeln wie das Unterkollektiv a (mittlere Tagesdosis = 1,5 Dragees).

	Tagesdosen Phenformin (Dragee)		
	1	2	3
Unterkollektiv a	58	36	4
Unterkollektiv b	33	65	28

Tabelle 8

Tagesdosen von Phenformin in den Unterkollektiven a und b.

Ob eine weitere Dosiserhöhung im Unterkollektiv b einen besseren therapeutischen Effekt gehabt hätte, kann nicht entschieden werden, da nicht bekannt ist, ob bei jedem Patienten versucht worden ist, die maximale Tagesdosis zu erreichen. Hier spielt auch die bekannte, zum Teil dosisabhängige Unverträglichkeitsquote eine Rolle, so daß die sich während der Versuchszeit entwickelnde Stoffwechselverschlechterung durch Dosiserhöhung nicht ausgeglichen werden kann.

Im Unterkollektiv a weist nur die Gewichtsklasse "Adipositas" eine signifikante Gewichtsabnahme auf. Bei dem Unterkollektiv b zeigt sich die deutliche Abnahme zusätzlich noch bei der Klasse "Übergewicht", was wohl als Folge der höheren Phenformin Dosis anzusehen ist. In der Nachbeobachtungsperiode setzen sich diese Trends zur Abnahme fort. In der Literatur wird ein Initialeffekt erwartet, jedoch wird bei längerer Behandlung mit Biguaniden von einer erneuten Gewichtszunahme beziehungsweise keiner weiteren Abnahme berichtet (91).

Die häufiger beobachtete Gewichtsabnahme im Unterkollektiv b kann nicht die Folge einer Kohlenhydratstoffwechselverschlechterung sein, da es in keinem Fall zu einer Dekompensation des Diabetes kommt. inwieweit die straffere Führung der Probanden sich auf das Gewichtsverhalten ausgewirkt hat, läßt sich nicht sicher abschätzen, da nach der Versuchsanordnung keine Veränderungen des Diätregimes vorgenommen werden soll.

4. 2. Das Glibenclamid-Phenformin-Kombination Kollektiv

Seit etwa 18 Jahren ist bekannt und in der Folgezeit mehrfach bestätigt, daß durch gleichzeitige Verabreichung von Sulfonylharnstoffen und Biguaniden die blutzuckersenkende Wirkung der einzelnen Substanzen verstärkt wird (2, 30, 42, 44, 55, 76, 78, 106, 124, 125, 134). Diese Wirkungssteigerung wird bevorzugt bei Spätversagern einer Sulfonylharnstofftherapie ausgenutzt, um eine drohende Insulinbehandlung möglichst lange zu vermeiden.

In dieser Studie wird versucht, Diabetiker, die mit einer Glibenclamid-Monotherapie nicht "optimal" eingestellt sind, mit einer festen Kombination Glibenclamid-Phenformin zu behandeln. Dabei interessiert besonders das Verhalten der Einstellungsqualität, die Dosisrelation zu Glibenclamid, das Gewichtsverhalten und die Verträglichkeit.

(Siehe 3. 2. 1.)

Das untersuchte Glibenclamid-Phenformin-Kombination Kollektiv besteht fast ausschließlich aus Übergewichtigen beziehungsweise adipösen Diabetikern (siehe 3. 2. 2. 1.), die vorwiegend mit hohen Glibenclamid Tagesdosen vorbehandelt sind. Die übrigen Merkmale zeigen keine Auffälligkeiten. Aufgrund der Versuchsplanung, ausschließlich Kranke mit Nüchternblutzuckerwerten zwischen 130 und 220 mg/dl für eine Umstellung auf die Glibenclamid-Phenformin-Kombination vorzusehen, kann man diese 340 Patienten als "mittelschwere" Diabetiker bezeichnen.

Wie in Tabelle 12 zu sehen ist, verbessert sich während der halbjährigen Versuchsperiode bei einem Drittel der Patienten die Stoffwechsellage, bei einer Hälfte bleibt sie gleich. Darüber hinaus kann bei 230 Patienten noch die Glibenclamid Dosis reduziert werden. In der Nachbeobachtungsperiode fallen 22 Probanden aus, jedoch zeigt sich am Ende der Studie das gleiche Ergebnis wie in Tabelle 12. Eine Verschlechterung der Stoffwechsellage

tritt bei 53 Patienten ein, wobei der hohe Anteil derer auffällt, bei denen die Dosis reduziert wird. Diese Besonderheit läßt sich auch am Versuchsende noch bestätigen. Nur bei einem dieser 53 Probanden wird die Dosis wegen Unverträglichkeit reduziert.

Bemerkenswert ist der statistisch gesicherte Zusammenhang zwischen Diabetesdauer und Änderung der Einstellungsqualität. Daß bei längerer Krankheitsdauer die Einstellungsqualität durch die Glibenclamid-Phenformin-Kombination gegenüber Glibenclamid verbessert wird, kann folgende Ursachen haben:

1. Es handelt sich um ein beginnendes oder manifestes Sekundärversagen unter Glibenclamid.
2. Die frisch entdeckten Diabetiker dieses Kollektivs stellen eine negative Auslese dar. Es handelt sich hierbei um diejenigen 99 der insgesamt 324 frisch entdeckten Diabetiker, die sich unter Glibenclamid nur "mäßig" oder "ausreichend" einstellen lassen. Die geringe Beeinflußbarkeit dieser Gruppe scheint somit auf die Selektion nach der Vorperiode (Periode I) zurückzuführen zu sein.

Durch diese Selektion läßt sich wohl auch der Zusammenhang zwischen Diabetesdauer und Änderung des Glibenclamid Anteils erklären (Dosiserhöhung überwiegend bei Frischentdeckten).

Die 242 (71 %) erfolgreich mit der Kombination behandelten Patienten sind noch kein Beweis für die stärkere therapeutische Wirkung der fixen Glibenclamid-Phenformin-Medikation gegenüber der Glibenclamid-Monotherapie. Ein solcher Beweis ist mit diesem Versuchsplan nicht zu erbringen, da ein Glibenclamid-Mono-Kollektiv als Kontrolle nicht mitgeführt wird. Inwieweit der beobachtete Erfolg durch die straffere Führung dieser "mittelschweren" Diabetiker während der Studiendauer hervorgerufen wird, läßt sich nicht abschätzen.

Die gleichen Überlegungen gelten auch für den signifikanten Gewichtsrückgang bei den "Übergewichtigen" und "Adipösen". Die allgemeine Annahme (24), daß eine Sulfonylharnstofftherapie eine Gewichtszunahme begünstigt, wird für ein so selektiertes Krankengut nicht untersucht; somit läßt sich auch nichts über den Effekt des Glibenclamid-Anteils in der Glibenclamid-Phenformin-Kombination aussagen. Nur in der Klasse "Adipositas" setzt sich in der Nachbeobachtungsperiode der Trend zur Gewichtsabnahme fort; in den beiden anderen Klassen ist in dieser Phase ein konstantes Gewichtsverhalten zu beobachten. Dieser Befund entspricht der auch in anderen naturwissenschaftlichen Bereichen beschriebenen Eigenschaft der "Regression zur Mitte", worin sich die Erfahrung spiegelt, daß extreme Werte die Tendenz zum "Normalen" aufweisen.

5. Zusammenfassung

5. 1. Das Phenformin Kollektiv

298 Patienten (124 Männer, 174 Frauen) werden von Glibenclamid auf Phenformin umgestellt. Dieses Kollektiv besteht überwiegend aus über 70-jährigen, übergewichtigen Probanden, deren Diabetes weniger als ein Jahr bekannt ist. Mit einer täglichen Glibenclamid Dosis von 2,5 bis 5,0 mg sind Nüchternblutzuckerwerte unter 130 mg/dl vorhanden. Diese gute Stoffwechseleinstellung kann nur bei einem Drittel der Probanden über ein halbes Jahr mit Phenformin aufrechterhalten werden.

Signifikante Gewichtsabnahmen sind bei den Übergewichtigen zu verzeichnen; ein Trend bei der Veränderung der Blutfettwerte läßt sich nicht nachweisen.

In der vorliegenden Studie können im Unterkollektiv b außer einer vorübergehenden Leukozytendepression, die sich aber noch im Normbereich hält, keine Veränderungen der gemessenen hämatologischen Parameter nachgewiesen werden.

Es sind zwei Patienten im Verlauf der Untersuchung verstorben; ein Zusammenhang mit der Phenformin Medikation ist nicht zu erkennen.

In 10,7 % der Fälle sind vorwiegend gastrointestinale Nebenwirkungen dokumentiert, die nur bei zwei Patienten Anlaß zur Versuchsbeendigung geben; eine Dosisabhängigkeit besteht nicht. Es treten keine akuten Krankheitsbilder mit den Zeichen einer Lactacidose auf.

Bei 7 Patienten werden hypoglykämische Beschwerden beobachtet. Bis auf zwei Patienten, deren Weiterbehandlung mit Diät erfolgt, wird die Therapie fortgesetzt.

Zusammenfassend ergibt sich, daß bei einem Drittel des Kollektivs die Einstellungsqualität der Periode I bis Ende der Periode II unter Phenformin gehalten wird.

Es bleibt die Gefahr der biguanidinduzierten Lactacidose bestehen, so daß die Therapie mit einem Biguanid risikvoll ist.

5. 2. Das Glibenclamid-Phenformin-Kombination Kollektiv

340 Patienten (115 Männer, 225 Frauen) werden von Glibenclamid auf die Glibenclamid-Phenformin-Kombination umgestellt.

Dieses Kollektiv besteht fast ausschließlich aus Übergewichtigen, nur "mäßig" oder "ausreichend" eingestellten Diabetikern mit überwiegend hohen Glibenclamid Tagesdosen (cirka zwei Drittel der Probanden erhalten mindestens 10mg Glibenclamid pro Tag). Der Diabetes ist nur in 99 Fällen kurzfristig bekannt (Diabetesdauer ein Jahr) und in 191 Fällen mindestens fünf Jahre lang behandelt. Das Lebensalter ist meistens unter 70 Jahre. Für die anamnestischen Daten lassen sich zwischen den drei Unterkollektiven mit verbesserter, gleichgebliebener beziehungsweise verschlechterter Einstellungsqualität keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Die Einstellungsqualität kann bei einem Drittel des untersuchten Kollektivs verbessert, bei der Hälfte konstant gehalten werden. Insgesamt 71 % der Patienten werden erfolgreich mit der Glibenclamid-Phenformin-Kombination behandelt, 8 % sind als Mißerfolge anzusehen.

Signifikante Wechselwirkungen werden nur zwischen der Diabetesdauer und der Glibenclamid Dosisänderung sowie zwischen der Diabetesdauer und der Änderung der Einstellungsqualität festgestellt.

Signifikante Gewichtsabnahmen sind bei den Übergewichtigen und Adipösen zu verzeichnen; ein Trend bei der Änderung der Blutfette läßt sich nicht nachweisen.

Toxische Effekte auf das Blutbild finden sich nicht. Bezüglich der Leberenzyme (GPT, GOT, AP) geben die Untersucher keine pathologischen Befunde an.

Es sind drei Patienten im Verlauf der Studie verstorben; bei keinem von ihnen besteht ein direkter Zusammenhang mit der Therapie mit der Glibenclamid-Phenformin-Kombination.

In 10,6 % der Fälle sind gastrointestinale Nebenwirkungen verzeichnet, die nur bei zwei Patienten Anlaß zur Versuchsbeendigung geben. Eine gesicherte Abhängigkeit dieser Nebenwirkungen von der verabreichten Tagesdosis mit der Glibenclamid-Phenformin-Kombination besteht nicht.

Bei 25 Patienten treten hypoglykämische Beschwerden auf. Bei vier dieser Patienten wird die Behandlung mit der Glibenclamid-Phenformin-Kombination abgebrochen.

Die eingangs genannte Vorstellung, daß die fixe Kombination Glibenclamid-Phenformin zu einer besseren beziehungsweise gleichbleibenden Stoffwechsellage bei Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffanteils führt, tritt bei 80 % des Patienten-Kollektivs ein. Die Phenformin Dosis ist gegenüber der sonst üblichen Therapie niedrig gehalten.

Es bleibt dennoch die Gefahr der biguanidinduzierten Lactacidose bestehen, so daß die Therapieform mit einer fixen Kombination eines Biguanids mit einem Sulfonylharnstoff trotz der obengenannten Erfolge risikvoll ist.

Bei klinisch streng indiziertem Einsatz eines Biguanidpräparates sollte Metformin benutzt werden, da es nach geltenden Anschauungen die wenigsten Nebenwirkungen hat, wie es auch vom Bundesgesundheitsamt empfohlen wird.

6. L I T E R A T U R

1. Achelis, J.D., K.Hardebeck:

Über eine neue blutzuckersenkende Substanz.

Dtsch.med.Wschr. 80 (1955), 1452

2. Andreev, D.:

Unsere Erfahrung mit langandauernder kombinierter Behandlung des Diabetes mellitus mit Sulfonylharnstoffen und Biguaniden.

3.Internat.Donausymposium über Diabetes mellitus

Verlag Wilhelm Maudrich, Wien-München-Bern-Salzburg 1973

3. Ariens, E.J.:

Oral antidiabetics. Dose plasma concentration and effect.

Acta diabet.lat., 6 Suppl.1 (1969), 143

4. Bänder, A., W.Creutzfeldt, Th.Dorf Müller, H.Erhart, R.Marx, H.Maske, W.Meier, G.Mohnicke, E.F.Pfeiffer, St.Schlaginweit, K.Schöffling, J.Scholz, J.Seidler, H.Steigerwald, W.Stich, G.Stötter, H.Ulrich:

Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N-butyl-Harnstoff (D 860).

Klinische und experimentelle Untersuchungen.

Dtsch.med.Wschr. 81 (1956), 823, 887

5. Beaser, S.:

Orally given Combinations of Drugs in Diabetes mellitus Therapy.

J.Amer.med.Ass. 174 (1960) 2137

6. Beaser, S., H.Dolger, F.S.Perkin, B.Greenhouse, M.Protas, E.Kleefield, R.S.Radding, W.Pearlman, P.White:

Phenformin in the Management of Diabetes mellitus.

Diabetes 9 (1960), 222

7. Beaser, S.:
Therapy of Diabetes mellitus with Combinations of
Drugs given orally.
New Engl.J.Med. 259 (1958), 1207
8. Beckmann, R.:
Biguanide. (Experimenteller Teil)
In Handbuch der experimentellen Pharmakologie, hrsg.
v.W.Aumüller, A.Bänder. Springer, Berlin 29 (1971), 439
9. Berchtold, P., P.Bolli, U.Arbenz, G.Keiser:
Intestinale Absorptionsstörung infolge Metforminbe-
handlung. (Zur Frage der Wirkungsweise der Biguanide.)
Diabetologia 5 (1969), 405
10. Berger, W.:
Die Behandlung des Diabetes mellitus mit peroralen An-
tidiabetika.
Ther.Umsch. 24 (1967), 318
11. Berger, W., G.R.Constam, W.Siegenthaler:
Die Behandlungsmöglichkeiten des Diabetes mellitus mit
Biguaniden.
Schw.Med.Wschr. 96 (1966), 1355
12. Berger W., R.Amrein:
Lactatacidosen unter der Behandlung mit den 3 Biguanid-
Präparaten Phenformin, Buformin und Metformin. Resulta-
te einer gesamtschweizerischen Umfrage 1877.
Schweizer Rundschau f.Medizin u.Praxis 67 (1978), 661
13. Beringer, A.:
Zur Behandlung der Zuckerkrankheit mit Biguaniden.
Wien.med.Wschr. 108 (1958), 880

14. Beringer, A., G. Geyer, H. Mösslacher, K. H. Tragl, W. Waldhäusl:
Zur Ursache und Behandlung des Altersdiabetes.
Wien.klin.Wschr. 80 (1968), 219
15. Bernhard, H.:
Orale Behandlung des Diabetes mellitus mit 2-Benzolsulfamido-5-(β -Methoxy-äthoxy)-pyrimidin (Glykodiazin).
Arzneimittel Forschung 14 (1964), 411
16. Bernhard, H.:
Long-term observations on oral hypoglycemic agents in diabetes. The effect of carbutamide and tolbutamide.
Diabetes 14 (1965), 59
17. Bertram, F., E. Bendfeldt, H. Otto:
Über ein wirksames perorales Antidiabetikum (BZ 55).
Dtsch.med.Wschr. 80 (1955), 1455
18. Beyer, J., W. Ewald, W. Kunkel, E. Wolf, K. Schöffling:
Fortschritte der Diabetes-Therapie durch Behandlung mit Glibenclamid und Phenformin.
Dtsch.med.Wschr. 96 (1972), 729
19. Beyer, J., U. Cordes, H. Krall, G. Sell, K. Schöffling:
Extrapankreatische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen. I. Untersuchungen über die Wirkung von Tolbutamid und Glibenclamid auf Blutzucker, nicht veresterte Fettsäuren, Glycerin, Lactat und Pyruvat beim pankreatektomierten, chronisch mit Insulin behandelten Hund.
Arzneimittelforschung (Drug.Res.) 22 (1971), 2167
20. Beyer, J.:
Die Diabetes-Therapie mit oralen Antidiabetika.
Klinikerarzt 6 12 (1977), 926

21. Bruneder, H., H.J. Klein:
Blutlactatspiegel unter kombinierter Sulfonylharnstoff- und Biguanid-Behandlung (Phenformin, Metformin, Buformin).
13. Kongreß der deutschen Diabetes-Gesellschaft
Düsseldorf 1978
22. Bückert, A., E. Schweda:
Therapeutic trials with Ro6-4563 in Patients with Maturity onset Diabetes.
Recent hypoglycemics sulfonylureas, hrsg. von U.C. Dubach, A. Bückert. Huber, Bern (1970), 283
23. Butt, H., J. Reitinger
Lactacidose und Biguanidtherapie.
Med. Klin. 72 (1977), 708
24. Butterfield, W.J.H.:
The effects of phenformin on peripheral glucose utilization and insulin action in obesity and Diabetes mellitus.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 148 (1968), 724
25. Butterfield, W.J.H., M.J. Wichelow:
The hypoglycemic action on phenformin. Effect of phenformin on glucose metabolism in peripheral tissues.
Diabetes 11 (1962), 281
26. Cervantes-Amezcuca, A., S. Naldjian, R. Camerini-Davalos, A. Marble:
Long-term use of chlorpropamide in diabetes.
J. Amer. med. Ass. 193 (1965), 759
27. Chu, P., M.J. Conway, H.A. Krouse, C.J. Doodner:
The pattern of response of plasma insulin and glucose to meals and fasting during chlorpropamide therapy.
Ann. intern. Med. 68 (1968), 757

28. Creutzfeldt, W., F. Kümmerle, E. Kern:

Beobachtungen an vier Patienten mit totaler Duodeno-pankreatektomie wegen eines Karzinoms des Pankreas.

Dtsch.med.Wschr. 84 (1959), 541

29. Creutzfeldt, W., H. D. Söling:

Orale Diabetestherapie und ihre experimentalen Grundlagen. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde.

Bd. XV, hrsg. von L. Heilmeyer. Springer, Berlin (1960)

30. Creutzfeldt, W.:

Zur Wirkung von Buformin mit und ohne Kombination von Sulfonylharnstoffen und verschiedene Stoffwechselgrößen bei Diabetikern.

2. Internat. Biguanid-Symposium, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1968), 94

31. Daweke, H.:

Über den Einfluß von Buformin auf das Verhalten von Gewicht und Stoffwechselmetaboliten bei Fettsüchtigen mit und ohne Störung der Glucose Toleranz.

In: 2. Internat. Biguanid-Symposium, Hrsg.: K. Oberdisse, H. Daweke und G. Michael, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1968), 62

32. Duncan, L. J. P., D. M. Dunlop:

Clinical experiences with the sulfonylurea compounds.

Ann. N. Y. Acad. Sci. 71 (1957), 233

33. Ehrhart, G.:

Über neue peroral wirksame blutzuckersenkende Substanzen.

Naturwissenschaften 43 (1956), 93

34. Enders, W.:

Behandlung des adipösen Altersdiabetikers mit Silubin retard.

Münch.med.Wschr. 108 (1966), 1063

35. Ewald, W., H.M.Hartmann, E.Haupt, W.Kunkel, M.Neubauer, K.M.Bartelt, U.Cordes, F.Schulz, K.Schöffling:

Klinische Erfahrungen bei der Langzeitbehandlung des Erwachsenenendabetes mit Glibornurid (Ro 6-4563).

Med.Klin. 68 (1973), 376

36. Feldmann, J.M., H.E.Lebowitz:

Endocrine and metabolic effects of glibenclamide.
Evidence for an extrapancreatic mechanism of action.

Diabetes 20 (1971), 745

37. Frank, E., M.Nothmann, A.Wagner:

Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen u.den diabetischen Organismus.

Klin.Wschr. 5 (1926), 2100

38. Franke, H., J.Fuchs:

Ein neues antidiabetisches Prinzip.

Dtsch.med.Wschr. 80 (1955), 1449

39. Frerichs, H., U.Deuticke, W.Creutzfeldt:

Nebenwirkungen der Sulfonamidderivate.
Hypoglykämische Reaktionen.

Wiss.Arbeitstagung.Dtsch.Diab.Ges. 12.-13.2.1971
Düsseldorf

40. Gepts, W.:

Etude histologique de l'effet des sulfonamides hypoglycémisants sur les îlots de Langerhans du rat.

Ann.Ender.(Paris) 18 (1957), 204

41. Gottesbüren, H., H. Gerdes, K. P. Littmann:
Schwere Hypoglykämien nach Glibenclamid.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 76 (1970), 433
42. Gries, F. A.:
Orale Diabetestherapie mit Sulfonylharnstoffen in
Kombination mit Biguaniden.
Nach persönlicher Aussprache 1978
43. Gutsche, H., W. Höpker, G. Boenicke:
Ursachen und Verhütung von Hypoglykämien unter
Glibenclamid.
Med. Welt 20 (1969), 1876
44. Gutsche, H.:
Individuelle kombinierte Therapie mit oralen Anti-
diabetika.
Vortrag beim II. Giornate di Diabetologia del Medi-
terrano Rhodos (1973)
45. Haller, H., S. E. Strauzenberg:
Orale Diabetestherapie.
VEB Thieme, Leipzig (1966)
46. Haslbeck, M., W. Hiedl, H. Mehnert:
Antidiabetika.
Klinik und Therapie der Nebenwirkungen.
Hrsg. H. P. Kuemmerle und N. Gossens, Thieme Verlag
(1973), 2. Aufl.
47. Haslbeck, M., P. Wittmann, W. Bachmann, H. Mehnert:
Verlauf, Therapie und diagnostische Probleme bei
Diabetikern mit Lactacidose nach Biguanidbehandlung.
Infusionstherapie 5 (1978), 8

48. Hasselblatt, A., R. Schuster:

Wirkung von Megaphen und Veronal auf die Rastinonhypoglykämie.

Klin.Wschr. 36 (1958), 814

49. Hasslacher, Ch., P. Wahl:

Häufigkeit und Schwere therapiebedingter Hypoglykämien bei Diabetikern.

Dtsch.med.Wschr. 96 (1971), 1787

50. Haupt, E., W. Köberich, J. Beyer, K. Schöffling:

Pharmacodynamic aspects of tolbutamide, glibornuride and glisoxepide. I. Dose response relations and repeated administration in diabetic subjects.

Diabetologia 7 (1971), 449

51. Haupt, E., W. Köberich, J. Beyer, K. Schöffling:

Pharmacodynamic aspects of tolbutamide, glibenclamide, glibornuride and glisoxepide. II. Repeated administration in combination with glucose.

Diabetologia 7 (1971), 455

52. Haupt, E., W. Köberich, C. Rosak, U. Cordes, J. Beyer, K. Schöffling:

Zur Frage der Insulinsekretion nach oraler und i.v. Applikation verschiedener Sulfonylharnstoffderivate der 1. und 2. Generation in äquipotenter Dosierung.

Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 78 (1972), 1272

53. Hausmann, L., H. Schmid, H. Kaffarnik:

Lactat- und Pyruvat-Spiegel bei 81 Diabetikern während und nach Behandlung mit unterschiedlichen Biguaniden.

13. Kongreß der deutschen Diabetes Gesellschaft, Düsseldorf (1978)

54. Hesse, E., G. Taubmann:

Die Wirkung des Biguanids und seiner Derivate auf den Zuckerstoffwechsel.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmacol.

142 (1929), 290

55. Holler, H.D.:

The Basis of Combined Oral Diabetes Therapy.

Vortrag beim II. Giornate di Diabetologia del Mediterraneo Rhodos (1973)

56. Jarbon, N., J. Chaptal, A. Vedel, J. Schaap:

Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamido-thiodiazol.

Montpellier méd. 85 (1942), 441

57. Kirtley, W.R.:

Occurrence of sensitivity and side reactions following carbutamide.

Diabetes 6 (1957), 72

58. Koopmann, C.:

Erfahrungen mit Biguaniden in der Therapie des Diabetes mellitus.

In: F. Bertram, G. Michael, Intern. Biguanid-Symposium, Aachen 1960. Thieme, Stuttgart (1960), 130, 161

59. Kracht, J., J. Rausch-Stroomann:

Das Inselzellsystem unter N-Sulfonyl-N-butylcarbamid.

Naturwissenschaften 43 (1956), 180

60. Krall, L.P.:

Ten year's experience with biguanides in the treatment of diabetes mellitus.

In K. Oberdisse, H. Daweke, G. Michael: II. Internat. Biguanid Symp. 1967 in Düsseldorf, Thieme, Stuttgart, (1968), 161

61. Krall, L.P., R.F. Bradley:
 Long-term phenformin therapy for diabetes. With emphasis
 on the older patient.
 Geriatrics 17 (1962), 337

62. Kristensen, M., L.K. Christensen:
 Drug induced changes of the blood glucose lowering
 effect of oral hypoglycemic agents.
 Acta diabt. lat. 6 Suppl. 1 (1969), 116

63. Lang, P.D., J. Vollmar, U.H. Klemens, P.v. Löwis of Menar,
F.A. Gries, Th. Koschinsky, K. Huth, E. Pilz, G. Schlierf,
G.J. Kremer, P. Lenhart, P. Schwandt, H. Hammerl, M. Studlar:
 Die lipidsenkende Wirkung von Phenformin bei primärer
 Hyperlipoproteinämie Typ IV.
 Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 2280

64. Liebermeister, H., R. Rüenauver, D. Grünekl e, W. Schilling,
K. Jahnke, H. Daweke:
 Stoffwechseluntersuchungen bei mit Biguanid behandel-
 ten Fettsüchtigen.
 Diabetologia 2 (1966), 208

65. Liebermeister, H., W. Schilling, H. Daweke, K. Jahnke:
 Zur Frage der Biguanidwirkung bei Fettsucht.
 In: Die Pathogenese des Diabetes mellitus. Die endo-
 crine Regulation des Fettstoffwechsels. Hrsg. von E. .
 Klein. Springer, Berlin (1967), 215

66. Lippmann, H.G., D. Michaelis, E. Köhler:
 Plasma-Katecholamine bei Diabetes mellitus unter N 1
 n-Butylbiguanid.
 Klin. Wsch. 43 (1965), 957

67. Lippmann, H.G., J. Schilling:

Klinische Anwendung der Biguanide beim Diabetes mellitus.

Z.Ges.Inn.Med. 23 (1968), 220

68. Loubatières, A.:

Etude expérimentale chez le chien des accidents nerveux irréversibles consécutifs à l'hyperglycémie prolongée provoquée par le sulfaisoprophyl-thiodiazol.

43e Congrès des méd.alién.neurol.de France, Montpellier. Masson, Paris (1942), 415

69. Loubatières, A.:

Relation de mécanisme de l'action hypoglycémiant de p-aminobenzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol (2254RP) C.R.Soc.Boel.

(Paris) 138 (1944), 766

70. Loubatières, A.:

Etude physiologique et pharmacodynamique de certains dérivés sulfamidés hypoglycémiant.

Arch.int.Physiol. 54 (1946), 174

71. Luft, D., P.H. Müller:

Lactacidose bei biguanidbehandelten Diabetikern.

Med.Welt 28 (1977), 378

72. Madison, L.L., R.H. Unger:

Effect of phenformin on peripheral glucose utilization in human diabetic and nondiabetic subjects.

Diabetes 9 (1960), 202

73. Mehnert, H., R. Camerini-Davalos, A. Marble:
Results of longterm use of tolbutamide (Orinase) in diabetes mellitus.
J. Amer. med. Ass. 167 (1958), 818
74. Mehnert, H.:
Zur Frage einer kombinierten oralen Diabetestherapie.
Diskussionsbemerkung: III. Kongreß Internat. Diabetes-Vereinigung, Düsseldorf 1958
75. Mehnert, H., W. Seitz:
Klinische Erfahrungen mit dem blutzuckersenkenden Biguanid DBI (Phenformin).
Münchn. med. Wschr. (1958), 1056
76. Mehnert, H., A. Georgii:
Untersuchungen zur Frage einer kombinierten oralen Diabetestherapie.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 65 (1959), 723
77. Mehnert, H., L. P. Krall:
Möglichkeiten und Grenzen der Diabetestherapie mit Biguanidderivaten.
Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 577
78. Mehnert, H.:
Die kombinierte orale Diabetestherapie mit Sulfonylharnstoffen und Biguaniden.
I. Internat. Biguanid-Symposium, Aachen (1960)
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

79. Mehnert, H.:

Blutzuckersenkende Biguanidderivate in der Behandlung des Diabetes mellitus.

4e Congrès de la Fédération Internat. du Diabète,
Genève, 10.-14. Juli 1961, Méd. et Hyg. 19 (1961), 700

80. Mehnert, H.:

Die Bedeutung der Sulfonylharnstoffe und der Biguanide für die Behandlung des Diabetes mellitus.

Chemotherapie 2 (1961), 262

81. Mehnert, H.:

Experimentelle und klinische Untersuchungen mit oralen Antidiabetika vom Typ der Biguanide.

Fortschr. Med. 82 (1964), 277

82. Mehnert, H.,:

Zur Biguanidbehandlung bei Altersdiabetikern.

In: II. Internationale Biguanid Symposium 1967
Düsseldorf, hrsg. von K. Oberdisse, H. Daweke, G. Michael.
Thieme, Stuttgart (1968), 173

83. Mehnert, H.:

The Biguanides: Mechanism of action and clinical application.

Referat IDF-Kongreß Brüssel (1973)

84. Mehnert, H.:

Behandlung mit oralen Antidiabetika.

Monatskurse f.d. ärztl. Fortbildung 22 (1972), 246

85. Mehnert, H., W. Seitz:

Weitere Ergebnisse der Diabetesbehandlung mit blutzuckersenkenden Biguaniden.

Münch. med. Wschr. 100 (1958), 1849

86. Mehnert, H., E. Mahrhofer, G. Stern:

Zur Anwendung einer Retardform des Butylbiguanid in der oralen Diabetestherapie.

Dtsch.med.Wschr. 90 (1965), 1316

87. Mehnert, H., E. G. Haese:

Biguanide (Klinischer Teil).

In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie.

Bd. XXIX, hrsg. von W. Aumüller, A. Bänder. Springer, Berlin (1971), 297

88. Mohnicke, G., H. Ulrich, E. Jutzi:

Untersuchungen zur Einstellbarkeit von Diabetikern auf N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N-butylharnstoff (D 360).

Dtsch.med.Wschr. 82 (1957), 1514

89. Müller, R., A. Bauer, R. Schröder, S. Saito:

Summary report on clinical investigation of the oral antidiabetic drug glibenclamide.

Horm.Metab.Res., Suppl. 1 (1969), 88

90. Munro, J. F., A. C. Mac Cuish, A. Marshall, E. M. Wilson, L. P. J. Duncan:

Weight-reducing effect of biguanides in obese non-diabetic women.

Brit.med.J. 2 (1969), 13

91. Oberdisse, K., L. J. P. Duncan, R. Beckmann:

Handbuch der Inneren Medizin.

Diabetes mellitus.

Springer Verlag, 5. Auflage Band 7 Teil 2 B (1977)

92. Östmann, J., A. Grönberg:

Nebenwirkungen bei der oralen Diabetesbehandlung mit Sulfonylharnstoffen.

Nord.Med. 47 (1964), 1388

93. Odell, W.D., D.C. Tanner, D.F. Steiner, R.H. Williams:

Phenethyl-, amyl- and isoamylbiguanide in the treatment of diabetes mellitus.

Arch.intern.Med. 102 (1958), 520

94. Otto, H.:

Erste Erfahrungen mit Biguanidverbindungen in der Therapie des Diabetes mellitus.

Medizinische 27 (1958), 1080

95. Pfeiffer, E.F.:

Fortschritte der Diabetologie.

Therapiewoche 8 (1971), 553

96. Pfeiffer, E.F., H. Steigerwald, W. Sandritter, A. Bänder, A. Mager, U. Becker, K. Retiene:

Vergleichende Untersuchungen von Morphologie und Hormongehalt des Kälberpankreas nach Sulfonylharnstoffen (D 860).

Berh.dtsch.Ges.inn.Med. 63 (1957), 604

97. Pfeiffer, E.F., H. Ditschuneit, R. Ziegler:

Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epididymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter Glucose IV. Die Dynamik der Insulinsekretion des Stoffwechselgesunden und des Altersdiabetikers nach wiederholter Belastung mit Glucose, Sulfonylharnstoff und menschlichem Wachstumshormon.

Ein Beitrag zur Pathogenese des menschlichen Altersdiabetes.

Klin.Wschr. 39 (1961), 415

98. Pomeranze, J., H. Fujily, G.T. Mouratoff:
Clinical report of a new hypoglycemic agent.
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 95 (1957), 193
99. Pomeranze, J., G.T. Mouratoff, R.J. Gadek, E.J. King:
Phenethylbiguanide, a new orally given hypoglycemic agent.
Report after two years of clinical experience.
J.Amer.med.Ass. 171 (1959), 252
100. Raptis, S., R.M. Rau, K.E. Schröder, J.D. Faulhaber, E.F. Pfeiffer:
Comparative study of insulin secretion following repeated administration of glucose, tolbutamide and glibenclamide (HB 419) in diabetic and non-diabetic human subjects.
Horm.Metab.Res.Suppl. 1 (1969), 65
101. Root, M.A.:
Effect of carbutamide on the insulin content of the dog pancreas.
Diabetes 6 (1957), 12
102. Ruiz, C.L., L.L. Silva, L. Libenson:
Contribución al estudio sobre la composición química de la insulina. Estudio de algunos cuerpos sintéticos sulfurados con acción hipoglicémica.
Rev.Soc.argent.Biol. 6 (1930), 134
103. Sadow, H.S.:
The Nature of Diabetes mellitus and the Place of Biguanides in its Management.
In: II. Intern Biguanid Symposium, Hrsg.: K. Oberdisse, H. Daweke, S. Michael. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1968), 69

104. Sailer, S. Ganawal, G. Berg:

Lactat- und Biguanidkonzentrationen im Serum in Abhängigkeit von der Nierenfunktion bei biguanidbehandelten Diabetikern.

13. Kongreß der deutschen Diabetes Gesellschaft,
Düsseldorf 1978

105. Sandritter, W., U. Becker, D. Müller, E. F. Pfeiffer:

Histochemische Untersuchungen zur Frage der Funktion der B-Zellen der Langerhans'schen Inseln nach Stimulierung mit D 860.

Endokrinologie 37 (1959), 13

106. Sauer, H.:

Orale Diabetestherapie mit Sulfonylharnstoffen in Kombination mit Biguaniden.

Nach persönlicher Aussprache 1978

107. Schöffling, K., E. F. Pfeiffer, G. Treser, H. Ditschuneit, H. Steigerwald, M. Otto:

Erfahrungen bei der ambulanten Einstellung und Dauerbehandlung von 758 Zuckerkranken mit D 860.

Dtsch. med. Wschr. 82 (1957), 1515

108. Schöffling, K., E. F. Pfeiffer, H. Steigerwald, J. Bachrach, U. Becker:

Die Nebenwirkungen der langfristigen D 860-Behandlung.

Dtsch. med. Wschr. 82 (1957), 1537

109. Schöffling, K.:

Voraussetzungen, Indikationen und Kontraindikationen der oralen Diabetestherapie mit Sulfonamidderivaten.

Wiss. Arbeitstagung. Dtsch. Diab. Ges. 12.-13.2.1971
Düsseldorf

110. Schöffling, K.:
Clinical experiences in oral antidiabetic therapy
with sulfonylureas and biguanides.
Aust.N.Z.J.Med.Suppl. 2 (1971), 47
111. Schöffling, K.:
Indikationen und Nebenwirkungen der oralen Diabetes-
therapie.
6.Kongreß, Dtsch.Diab.Ges. 13.5.-15.5.1971, Düsseldorf
112. Schöffling, K., E.Haupt, W.Köberich, J.Beyer:
Neuere Erkenntnisse bei der Anwendung von blutzuckersenk-
enden Sulfonamiden der ersten und zweiten Generation.
Klin.Wschr. 51 (1973), 68
113. Schöffling, K., H.Mehnert, E.Haupt:
Die Behandlung des Diabetes mellitus mit oralen Anti-
diabetika.
Diabetologie in Klinik und Praxis, Kapitel 8
Thieme Verlag (1974), 241
114. Schricker, K.Th.:
Erfahrungen mit Biguaniden unter Berücksichtigung der
Magenverträglichkeit.
In: Internationales Biguanid Symposium 1960 Aachen,
hrsg.von F.Bertram, G.Michael. Thieme, Stuttgart 1960.
115. Schwartz, T.B.:
The tolbutamide controversy: A personal perspective.
Ann.intern.Med. 75 (1971), 303
116. Searle, G.L., S.Schilling, D.Porte, J.Barbaccia,
J.De Grazia, R.R.Cavalieri:
Body glucose kinetics in nondiabetic human subjects
after phenethylbiguanide.
Diabetes 15 (1966), 173

117. Seidler, I., W. Endres, R. Seus, M. Farthmüller, M. Martini, F. Dorf Müller, Th. und G. Stötter:
Erfahrungen mit zweijähriger Behandlung mit Rastinon.
Dtsch.med.Wschr. 82 (1957), 1518
118. Slotta, K.H., R. Tschesche:
Über Biguanide. I. Zur Konstitution der Schwermetall-Komplexverbindungen des Biguanids.
Ber.Dtsch.chem.Ges. 62 (1929), 1390
119. Slotta, K.H., R. Tschesche:
Über Biguanide. II. Die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanide.
Ber.Dtsch.chem.Ges. 62 (1929), 1398
120. Sönnichsen, N., U. Randow:
Antigen-Antikörperreaktion nach Toranil unter dem Bild eines purpurischen Exanthems mit beginnender Epidermolysis.
Z.Haut-und Geschl.Kr. 38 (1965), 377
121. Sterne, J.:
Antidiabetic drugs and teratogenicity.
Lancet 1 (1963), 1165
122. Stone, D.B., C.P. Brown:
Effect of tolbutamide and phenformine on lipolysis in adipose tissue in vitro.
Amer.J.Physiol. 210 (1966), 26
123. Stowers, J.M., P.D. Bewsner:
The longterm use of sulfonylureas in diabetes mellitus.
Lancet 1 (1962), 122

124. Stratmann, F.W.:
Erfahrungen mit der kombinierten Biguanidtherapie bei den sog. "Spätversagern" d. peroralen Diabetesbehandlung.
Med. Welt 6 (1961), 280

125. Stratmann, F.W.:
Erfahrungen mit einer fixen Kombination von Glibenclamid und Phenformin (HB 419 comb).
3. Internat. Donau-Symposium über Diabetes mellitus.
Verlag Wilh. Maudrich, Wien-München-Bern-Salzburg 1973.

126. Thimme, W., H.J. Buschmann, W. Dissmann, R. Amft:
Biguanidtherapie und Lactacidose.
Med. Klin. 71 (1976), 1429

127. Tuchmann-Duplessis, H., L. Merlier-Parot:
Sur l'action tératogène d'un sulfamidè hypoglycémiant, étude expérimentale chez la ratte.
J. Physiol. (Paris) 51 (1959), 65

128. Tullet, A.L.:
Fatal case of toxic erythema after chlorpropamide (Diabenese)
Brit. med. J. 1 (1966), 148

129. Tranquada, R.E., Ch. R. Kleemann, J. Brown:
Clinical trials with phenethylbiguanide in selected patients.
Amer. J. med. Sci. 238 (1959), 187

130. Ungar, C., L. Freedmann, S. L. Shapiro:
Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 95 (1957), 190

131. Unger, R.H.:

Tolbutamide-Phenformin in ketoacidosis-resistant patient.

J.Amer.med.Ass. 174 (1960), 2132

132. Vonkennel, J., J.Kimming:

Versuche und Untersuchungen mit neuen Sulfonamiden.

Klin.Wschr. 20 (1941), 2

133. Watanabe, C.K.:

Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. I. Influence of injected guanidine hydrochloride upon blood sugar content.

J.biol.Chem. 33 (1918), 253

134. Widhalm, F.:

Wirkung des Glibenclamids in fixer Kombination mit Phenformin auf die diabetische Stoffwechselstörung.

2.Internat.Donau-Symposium über Diabetes mellitus Budapest 1971, Bd.II, Verlag d.Wien.Med.Akad. (1971).

135. Williams, R.L., J.M.Typerghein, P.M.Hyde, R.L.Nielsen:

Studies related to the hypoglycemic action of phenethylbiguanide.

Metabolism 6 (1957), 311

136. Williamson, J.R., P.E.Lacy, J.W.Grisham:

Ultrastructural changes in islets of the rat produced by tolbutamide.

Diabetes 10 (1961), 460

137. Wittmann, P., M.Haslbeck, W.Bachmann, H.Mehnert:

Lactacidosen bei Diabetikern unter Biguanidbehandlung.

Dtsch.med.Wschr. 102 (1977), 5-10

138. Wittmann, P., W. Bachmann, M. Haslbeck, H. Mehnert:

Untersuchungen zur Häufigkeit von Hyperlactatämie und Lactacidose bei Diabetikern unter Biguanidtherapie.

13. Kongreß der deutschen Diabetes-Gesellschaft,
Düsseldorf 1978

139. Zschornack, M. R., W. Jaross:

Dramatische Zwischenfälle bei der Behandlung mit peroralen Antidiabetics.

Dtsch. Z. Verdau.-u. Stoffwechselkr. 23 (1963), 240

140. Kontraindikationsliste für die Biguanidtherapie.

Herausgegeben vom Bundesgesundheitsamt
am 1. März 1978.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 13. April 1946 als Sohn des kaufmännischen Angestellten Ernst Knick und seiner Ehefrau Maria, geborene Hofmann, in Erding geboren.

In München ging ich sechs Jahre auf das Neue Realgymnasium, die letzten drei Jahre bis zum Abitur im Jahre 1966 war ich im Kant-Gymnasium in Berlin.

Während des ganzen Medizinstudiums war ich an der Freien Universität in Berlin immatrikuliert, wo ich 1973 das Staatsexamen bestand.

Ein Jahr später erhielt ich nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit die Approbation.

Im Rehabilitations-Zentrum in Bernkastel-Kues war ich als Assistentenarzt auf der Inneren Abteilung angestellt. Seit dem 1.4.1977 praktiziere ich in einer Landpraxis in Bausendorf.

Ich bin seit 1969 verheiratet. Meine Frau Taxis, geborene Gärtig, ist ebenfalls Ärztin. Wir haben zwei Kinder.

Bausendorf, den 13.12.1979

Anschrift:

Ernst Knick

Triererstraße 71

5561 Bausendorf

